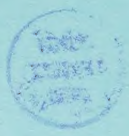
Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Wirkung von Thymoxamin und Metamphetamin auf den Transmitterstoffwechsel noradrenerger Synapsen und anderer Systeme des Körpers

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Tilo Dahlmann
aus Stuttgart

1984



Aus der Nervenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. Heimann

Wirkung von Thymoxamin und Metamphetamin auf den Transmitterstoffwechsel noradrenerger Synapsen und anderer Systeme des Körpers

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Tilo Dahlmann
aus Stuttgart

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. H. Heimann
2. Berichterstatter:	Professor Dr. G. Häfelinger

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Ich danke Herrn Professor Dr. med. H. Heimann für
die Überlassung des Themas meiner Arbeit.
Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Oberarzt Dr. med. Bartels
für die gute Beratung während der Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0034

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. EINLEITUNG

1. Katecholaminmangelhypothese der Depression
   1.1. und 1.2. Zielsetzung der Arbeit
2. Neuroendokrinologie
3. Stoffwechsel noradrenerger Synapsen
   3.1. Metabolite des Noradrenalins
   3.2. MHPG
   3.3. Präsynaptische Freisetzung von Noradrenalin
   3.4. Postsynaptische Blockierung adrenerger Synapsen
4. Muskeleigenreflexe (speziell ASR)
5. Alpha-Rezeptoren an den Gefäßen

II. METHODIK

1. Versuchspersonen
2. Geräte und Versuchsaufbau
   2.1. Position des Probanden
   2.2. Auslösung des Reflexes
   2.3. Aufzeichnung der Reflexantwort
   2.4. Versuchsablauf
3. Meßmethoden und Auswertung
   3.1. Plasmacortisol
   3.2. VMA und MHPG
   3.3. Reflexe
   3.4. Blutdruck und Puls
   3.5. Psychische Reaktionen
   3.6. Statistik

III. ERGEBNISSE

1. Neuroendokrinologie (Plasmacortisol)
2. Renale MHPG-Ausscheidung
3. Renale VMA-Ausscheidung
4. Neurophysiologie
5. Kreislauf (Blutdruck und Puls)
6. Psychische Reaktionen

IV. DISKUSSION

1. Neuroendokrinologie
2. Stoffwechsel noradrenerger Synapsen
3. Neurophysiologie
4. Kreislauf
5. Psychische Reaktionen

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. TABELLEN und ABBILDUNGEN

VII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Diesen Untersuchungen sind folgende Überlegungen vorausgegangen:

1. Eine der gesichersten Hypothesen für die Pathogenese der depressiven Erkrankungen beruht auf der Vorstellung, daß hierbei Störungen im Stoffwechsel der Katecholamine Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) bzw. des Indolamins Serotonin (5-HT = 5-Hydroxy-Tryptamin) die Ursache darstellen. Für diese Hypothese gibt es verschiedene Hinweise, die sowohl aus klinischen Beobachtungen wie auch aus Messungen biochemischer Parameter stammen:
Es ist bekannt, daß die Gabe von Reserpin zur antihypertensiven Therapie bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten zu Nebenwirkungen führt, die klinisch dem psychopathologischem Bild einer depressiven Erkrankung stark ähneln (Harris, 1957; Übersicht hierzu bei Schildkraut, 1965).
Im Tierversuch bewirkt Reserpin durch Entleerung der Speichergranula in den präsynaptischen Endungen eine Verarmung der Katecholamine NA und DA und des Indolamins Serotonin.
Weiterhin ist bekannt, daß die Monoaminooxidase-Hemmer einen Anstieg der Monoamine im Gehirn bewirken und daß damit die nachgewiesene therapeutische Wirksamkeit erklärt wird.
Auch weiß man, daß das tricyclische Antidepressivum Imipramin die Wiederaufnahme des aus den Nervenendigungen freigesetzten Noradrenalins hemmt, wodurch dessen biologische Verfügbarkeit erhöht wird (Goodman & Gilman, S. 420f).
Ferner ist die antriebssteigernde und euphorisierende Wirkung des Amphetamins schon lange bekannt; die biologische Wirksamkeit dieser Substanz beruht nachgewiesenermaßen auf der Tatsache, daß das Pharmakon präsynaptisch biogene Amine (NA, DA, 5-HT) freisetzt.

Aus den angeführten Befunden heraus wurde die Katecholaminmangelhypothese der Depression formuliert. Diese Hypothese wurde mehrfach angezweifelt und sie ist in der oben erwähnten apodiktischen Form sicher nicht haltbar (Schildkraut, 1978). Es kann jedoch derzeit nicht bestritten werden, daß mindestens ein Teil der depressiven Erkrankungen mit Substanzen, die relativ selektiv auf einzelne Katecholamine einwirken, erfolgreich behandelt werden kann. So gibt es neben dem erwähnten Imipramin auch noch das Maproptilin, das selektiv den NA-Rücktransport hemmt.

Ziel der psychopathologischen Forschung ist es, Methoden zu entwickeln, um evtl. Untergruppen der depressiven Erkrankungen nach pharmakologisch-therapeutischen Gesichtspunkten zu erfassen. Eine Gruppierung nach psychopathologischen Gesichtspunkten brachte bis jetzt wenig befriedigende Ergebnisse (Heimann, 1979). Vielversprechende Untersuchungen sind von Maas et al. (1972) sowie von Gaertner et al. (1982) durchgeführt worden. Sie konnten zeigen, daß Patienten mit niedriger MHPG-Ausscheidung im Urin therapeutisch besser auf NA-Rückaufnahmehemmer ansprechen als Patienten mit normaler Ausscheidung von MHPG (MHPG = 3-Methoxy-4-hydroxyphenethylenglycol; Hauptmetabolit des aus dem ZNS stammenden Noradrenalins; Maas et al., 1979).

Ziel dieser Studie ist es, zunächst die physiologischen Regulationsmechanismen verschiedener noradrenerg innervierter Systeme bei Gesunden zu untersuchen. Methodik und Ergebnisse dieser Arbeit sollen dann als Modell für weitere Untersuchungen an depressiven Patienten mit Veränderungen im zentralen noradrenergen Stoffwechsel dienen.

Folgendes Vorgehen wurde gewählt:

1.1. Studium der Effekte mit bekannten - das zu untersuchende Transmittersystem beeinflussende - Substanzen; das heißt, hier mit dem indirekten alpha-Stimulator Methylamphetamin (der, wie bekannt, auch das

dopaminerge sowie das serotonerge System beeinflußt) bzw. mit dem zentral wirkenden postsynaptischen α-Blocker Thymoxamin.

1.2. Diese Effekte sollen auf mehreren Ebenen erfaßt werden:

1.2.1. auf der neuroendokrinologischen Ebene durch Messung der Cortisol-Response;

1.2.2. auf der biochemischen Ebene durch Messung des Urin-MHPG als Repräsentant des zentralen noradrenergen Stoffwechselpools sowie der Vanillinmandelsäure (VMA), die das Hauptabbauprodukt des peripheren noradrenergen Stoffwechsels im Urin darstellt. Systematische Messungen hierzu liegen bis jetzt noch nicht vor;

1.2.3. auf der neurophysiologischen Ebene durch Messungen des unter standardisierten Bedingungen ausgelösten und gemessenen Achillessehnenreflexes (= ASR = T-Reflex), dessen Stärke durch α-adrenerge Mechanismen moduliert wird (Phillips et al., 1973). Das Erfassen der zentralen Wirkung von Metamphetamin bzw. Thymoxamin durch den ASR mag erstaunen; daß dies dennoch sinnvoll ist, wird unter Punkt vier der Einleitung gezeigt.

Es gibt auf den oben genannten Gebieten eine ganze Anzahl von Einzeluntersuchungen. Es erschien nötig, die verschiedenen Parameter an jeweils einem Probanden simultan zu messen und so die Wirkung o.g. Pharmaka so umfassend wie möglich zu untersuchen.

Für die Arbeit dienten folgende Erkenntnisse als Grundlage:

2. Veränderung des Corticosteroidspiegels nach adrenerger Blockade und darauffolgender Gabe von Metamphetamin (Rees et al., 1970):

Die Tatsache, daß der Hypothalamus eine hohe Konzentration an adrenergen Neuronen besitzt (Shute & Lewis, 1966) und den höchsten Katecholamingehalt des ZNS aufweist (Carlsson, 1959), hat die Aufmerksamkeit auf eine

mögliche Rolle der zentralen Katecholamine in bezug auf die neuroendokrine Regulation gelenkt. In einer Studie hatten G.M.Besser et al. (1969) gezeigt, daß die zentral stimulierenden und sympathomimetischen Substanzen Dextro- und Methylamphetamin (=Metamphetamin) eine signifikante Erhöhung der Plasmaspiegel von ACTH, Cortisol und STH bewirken (die Versuche wurden am Menschen durchgeführt). Die Erhöhung der Corticosteroide war abends am stärksten. Es ist wahrscheinlich, daß Amphetamine entweder direkt auf die Neurone des Hypothalamus wirken, die für die Sekretion der HVL-Releasing-Faktoren verantwortlich sind, oder daß an diesen Neuronen eine lokale Akkumulation von Katecholaminen hervorgerufen wird, die dann die Sekretion der Releasing-Faktoren veranlaßt.
Gibt man nun intravenös ein Placebo, α- bzw. β-Blocker und fünf Minuten später Methylamphetamin und mißt dann den Cortisolplasmaspiegel, so erhält man folgende Ergebnisse:
2.1. Placebo und Metamphetamin:
Durchschnittlicher Maximalanstieg des Cortisolspiegels 10,8 µg/100 ml.
2.2. Thymoxamin und Metamphetamin:
Kein Ansteigen des Cortisolspiegels.
2.3. Propanolol und Metamphetamin:
Verstärkter Anstieg von Cortisol im Plasma.
Man sieht also, daß α-Blocker den Anstieg der Corticosteroide nach Gabe von Methylamphetamin verhindern. Diencephale Strukturen sind sehr eng mit der Kontrolle der HVL-Releasing-Faktoren und nachfolgender hypophysärer ACTH-Sekretion verbunden. Es ist anzunehmen, daß Amphetamine über Beeinflussung noradrenerger Systeme in diese Regulationsmechanismen eingreifen.

3.1. Außer der Neuroendokrinologie interessierte vor allem die renale Ausscheidung von zwei Hauptmetaboliten des Noradrenalins: der Vanillinmandelsäure (VMA) und des 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycols (MHPG). Dies diente

der Untersuchung des Stoffwechsels adrenerger Synapsen bei postsynaptischer Blockierung bzw. präsynaptischer Freisetzung von Noradrenalin.

3.2. MHPG gilt als Hauptmetabolit des aus dem ZNS stammenden Noradrenalins (Schanberg et al., 1974; Maas & Landis, 1968).
Obwohl noch nicht feststeht, wie hoch der genaue Anteil des MHPG ist, der unverändert renal ausgeschieden wird (Blombery et al., 1979; Kopin, 1978; Maas et al., 1979), kann man doch davon ausgehen, daß Veränderungen der peripheren MHPG-Konzentration Ereignisse im ZNS wiederspiegeln (Cedarbaum & Aghajanian, 1978; Crawley et al., 1978 bzw. 1980).

3.3. Zur präsynaptischen Freisetzung von NA wurde Metamphetamin ausgewählt, welches zwar grundsätzlich dieselbe Wirkung wie Amphetamin zeigt (Wirkung von Amphetamin: Goodman & Gilman, 1980, S. 159f; Adrenergic Activators and Inhibitors, 1980, S. 431f), aber - besonders in kleinen Dosen - verstärkt auf das ZNS wirkt (Goodman & Gilman, 1980, S. 162f).

3.4. Zur postsynaptischen Blockierung wurde Thymoxamin (4-(2-dimethylaminoethoxy)-5-isopropyl-2-methylphenylacetat) benutzt, ein selektiver α_1-Blocker (Drew, 1976), der ansonsten nur noch antihistamine Wirkung besitzt (Birmingham & Szolcsányi, 1965).

4. Veränderung des Achillessehnenreflexes nach Gabe von Methylamphetamin bzw. Thymoxamin:

Wie Phillips et al. (1973) in ihrer Studie nachweisen konnten, verstärkt sich der Achillessehnenreflex (ASR) fünf Minuten nach i.v. Injektion von 0,2 mg/kg KG Metamphetamin um 64% verglichen mit der Reaktion auf eine Injektion physiologischer Kochsalzlösung (der Anstieg ist signifikant).
Der mittlere Blutdruck stieg dabei um 19 $\pm$ 3,6 mmHg.
Der Effekt auf die Herzfrequenz war uneinheitlich.
Bei Gabe von 0,1 mg/kg KG Thymoxamin sank der ASR

signifikant um 38 ± 5,0 %. Eine signifikante Veränderung des Blutdrucks wurde nicht festgestellt. Die Herzfrequenz stieg im allgemeinen leicht an. Um den genauen Wirkort der o.g. Pharmaka zu ermitteln, müssen folgende Überlegungen angestellt werden:

Grundsätzlich kann eine Substanz, die die Reflexstärke verändert, an mehreren Stellen angreifen. Dies sind die Möglichkeiten:

4.1. an der neuromuskulären Verbindung;
4.2. an der Synapse zwischen Ia-sensorischen Fasern und dem dazugehörigen α-Motoneuron;
4.3. an der Muskelspindel, indem der Ausfluß an sensorischen Informationen verändert wird;
4.4. am fusimotorischen γ-Neuron, indem die Empfindlichkeit der Spindel verändert wird;
4.5. an irgendeiner der absteigenden Bahnen im Rückenmark (s.u.), die zu den α- oder γ-Motoneuronen führen.

Einige dieser Möglichkeiten können untersucht werden, indem man H-Reflex, M-Kontraktion und Sehnen-Reflex zur gleichen Zeit aufzeichnet.

Zu 4.1. Die M-Kontraktion (hervorgerufen durch direkte elektrische Stimulation der α-Motoaxone) gibt Aufschluß über die neuromuskuläre Übertragung; da dort eine Veränderung des Sehnenreflexes ausbleibt, ist die neuromuskuläre Verbindung als Angriffsort auszuschließen.
Zu 4.2. Die Größe des H-Reflexes ist ein Maß für die Erregbarkeit der α-Motoneuronen (Matthews, 1970). Er wird durch die Erregung der sensorischen Ia-Fasern ausgelöst, die wiederum ihrerseits die α-Motoneuronen erregen (Diamantopoulos & Gassel, 1965). Eine Veränderung der Stärke des H-Reflexes kann auch eine Änderung der Übertragung an der Synapse zwischen Ia-Fasern und α-Motoneuronen bedeuten. Dies ist aber nicht anzunehmen, da der H-Reflex sich nicht verändert hat.

Zu 4.3. - 4.5. So ist es wahrscheinlich, daß eine Veränderung der Muskelspindelsensivität stattgefunden hat. Dies kann nun durch den Angriff in der Peripherie, d.h. an der Muskelspindel, oder durch eine zentrale Wirkung am fusimotorischen Neuron bewirkt worden sein: da NA, das nur an der Muskelspindel angreifen kann (es dringt nicht ins ZNS ein), keine Wirkung auf die Reflexe zeigt, kann die Muskelspindel als direkter Angriffsort für das Pharmakon ausgeschlossen werden.
Es scheint also so zu sein, daß Methylamphetamin und Thymoxamin zentral wirken, und zwar indem sie die Entladungsrate der fusimotorischen Neurone verändern. Dieses Konzept wird durch Arbeiten an der Ratte (Steg, 1964), am Hasen (Ellaway & Pascoe, 1968) und an der Katze (Bergmans & Grillner, 1968; Maxwell & Sumpter, 1972) gestützt.
Diese Tierexperimente haben den Beweis erbracht, daß noradrenerge Rezeptoren im Rückenmark vorhanden und an der Regulation der fusimotorischen Aktivität beteiligt sind (Ellaway & Pascoe, 1968; Bergmans & Grillner, 1968). Die neurophysiologischen Befunde werden durch neuroanatomische Ergebnisse von Dahlström & Fuxe (1965) ergänzt, die in histochemischen Fluoreszenzstudien Endungen absteigender noradrenerger Nervenfasern im engen Kontakt mit kleinen Zellen im Vorderhorn des Rückenmarkes der Katze nachgewiesen haben.
Obwohl die Resultate von Phillips et al. durch die Existenz einer derartigen Bahn im Rückenmark des Menschen erklärt werden könnte, ist es ebenfalls möglich, daß die Effekte durch eine Wirkung der Pharmaka auf höherer Ebene im ZNS - unter Zwischenschaltung polysynaptischer Verbindungen - hervorgerufen werden, so daß dann die Entladungsrate der fusimotorischen Neurone nicht nur durch adrenerge Bahnen beeinflußt wird.
Da Thymoxamin ein ZNS-gängiger, spezifischer α_1-adrenerger Blocker ist, vergrößert dies die Wahrscheinlichkeit, daß die zentralen Rezeptoren, die bei der Veränderung

des Sehnenreflexes eine Rolle spielen, α-adrenerg sind.

5. Reaktion des Blutdrucks bei Stimulation von alpha-Rezeptoren bei Depressiven und Gesunden:

Coppen et al. berichteten 1980 über folgenden Versuch: Sie maßen die Menge an Pharmakon (es handelte sich um Tyramin, Noradrenalin und Phenylephrin), die man benötigt, um bei Gesunden bzw. bei Patienten mit endogener Depression den Blutdruck um 30 mmHg zu heben. Dabei erhielten sie folgende Resultate:

5.1. Depressive benötigen signifikant weniger Pharmakon als gesunde Probanden;

5.2. Geheilte Depressive, die keine Medikamente mehr bekamen, benötigen mehr Pharmakon als Probanden mit akuter Depression. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant;

5.3. Bei gesunden Frauen benötigt man weniger Pharmakon als bei gesunden Männern.

Die α-adrenergen Rezeptoren, die an der Blutdruckregulation beteiligt sind, scheinen also bei Depressiven empfindlicher zu sein als bei Gesunden. Anscheinend sinkt die Sensivität der oben genannten Rezeptoren bei Heilung eines Depressiven wieder auf Normalwerte. Überempfindlichkeit eines Rezeptors ist im allgemeinen mit einem verminderten Umsatz des entsprechenden Neurotransmitters verbunden. Tatsächlich ist in einigen Studien bei bipolar Depressiven eine signifikant erniedrigte MHPG-Ausscheidung gefunden worden (zitiert bei Gaertner, 1981), ein Befund, der allerdings nicht unwidersprochen blieb.

Der folgende Befund weist ebenfalls in diese Richtung: Coppen et al. (1980) hatten gefunden, daß p-Hydroxymandelsäure - ein Metabolit von Oktopamin und wahrscheinlich ein Co-Transmitter von Noradrenalin (Axelrod & Saavedra, 1977) - bei Depressiven signifikant vermindert ist.

II. METHODIK

1. Versuchspersonen

1.1. Es handelte sich um insgesamt elf freiwillige, bezahlte Probanden; davon waren sieben männlich und vier weiblich. (VP 1-4: weiblich; VP 5-10: männlich). Bei einem Probanden wurde nur ein Versuch mit Methylamphetamin durchgeführt, da es sich zeigte, daß seine Reflexantworten zu schwach waren, um ausgewertet werden zu können. Bei diesem Probanden (Versuchsperson 10) wurden deshalb nur die Werte von Cortisol, MHPG, Puls und Blutdruck berücksichtigt.
Bei einer weiteren Versuchsperson wurde der Versuch schon vor der Pharmakongabe wegen orthostatischer Kreislaufinsuffizienz abgebrochen.
So blieben schließlich zehn Versuche mit Metamphetamin und neun mit Thymoxamin, die ausgewertet werden konnten.

1.2. Das Alter der Versuchspersonen lag zwischen 25 und 59 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 36,6 Jahren. Die Probanden waren klinisch gesund und nahmen keine Medikamente ein, die das Reaktionsvermögen bzw. den Stoffwechsel nachhaltig beeinflussen.

1.3. Die Placebogabe erfolgte, wie bei neuroendokrinologischen Messungen üblich, durch i.v.-Gabe von physiologischer NaCl-Lösung (Checkley, 1980) eine halbe Stunde vor der Verumgabe. Methylamphetamin (0,2 mg/kg KG) bzw. Thymoxamin (0,1 mg/kg KG) wurde im Abstand von sieben Tagen in randomisierter permutierter Reihenfolge intravenös verabreicht.

2. Geräte und Versuchsaufbau

2.1. Position des Probanden: Die Versuchsperson liegt auf dem Bauch. Das linke Bein ragt bis zur Mitte des Unterschenkels über die Schmalseite der Untersuchungsliege hinaus. Der Fuß des Probanden, der zum Unterschenkel einen Winkel von ca. 90° einnimmt, liegt mit der Fußsohle einer

in der Höhe des Knöchels drehbar gelagerten Platte an, an deren unterem Ende sich ein Druckaufnehmer befindet (Reznicek & Hlach, Type TLDB 03200).
Der Unterschenkel ist derart gelagert, daß er seitlich nicht verrutschen kann, um für die Reflexauslösung möglichst konstante Bedingungen zu schaffen.

2.2. Auslösung des Reflexes: Der Reflexhammer (Firma DISA) ist am Ende seines Stiels drehbar gelagert. Am anderen Ende, kurz vor dem Hammerkopf, läuft der Stiel auf einer sägeblattartig geschnittenen Metallscheibe. Diese Scheibe hat drei "Zähne". Sie dreht sich mit konstanter Geschwindigkeit unter dem Hammerstiel; dadurch wird der Hammer auf eine gleichbleibende Höhe gehoben, aus der er, durch sein eigenes Gewicht beschleunigt, auf die Achillessehne des Probanden fällt und so den Reflex auslöst.
Um den Reflex optimal auslösen zu können, kann das Gewicht des Hammerkopfes mittels Bleischeiben stufenweise erhöht werden. Die Beschleunigung des fallenden Hammers wird noch durch den Zug einer Spiralfeder verstärkt.
Die Exzenterscheibe dreht sich mit vier Umdrehungen/Minute, so daß der Hammer zwölf Schläge in der Minute ausführt.
Der Aufschlagpunkt des Hammerkopfes ist in zwei Richtungen verstellbar. So ist es möglich, den besten Punkt zur Reflexauslösung herauszufinden.
Der Hammerkopf ist so gestaltet, daß bei kleineren Lageveränderungen des Fußes die Stärke des Aufschlags nicht wesentlich verändert wird.

2.3. Aufzeichnung der Reflexantwort: Der Druckaufnehmer ist an einen Brückenverstärker angeschlossen (2-Kanal-Brückenverstärker, HSE, Type 301). An dessen Ausgang liegt ein X-Y-Schreiber (wichtig ist dessen Charakteristik bei hohen Frequenzen: diese werden nur gedämpft übertragen, so daß die Bewegung des Fußes, die

durch den Schlag entsteht, stark gedämpft wird und so die eigentliche Reflexbewegung nicht überdeckt).

Die Geräte wurden mit folgenden Werten betrieben:

Brückenverstärker: 10 Hz Filter
Oszillograph: x-Richtung: 100 msec/cm
y-Richtung: variabel, je nach Reflexgröße
X-Y-Schreiber: x-Richtung: 50 sec/cm
y-Richtung: variabel, je nach Reflexgröße

Der Blutdruck wurde mit folgendem Gerät bestimmt:
Elag, Type BE 207 - S

2.4. Versuchsablauf: Der Zeitpunkt, an dem das Pharmakon gegeben wurde, wird im weiteren Verlauf der Beschreibung als X bezeichnet. Alle weiteren Zeitangaben beziehen sich auf diesen Zeitpunkt.
Der Proband entleert zur Zeit X - 3h seine Blase vollständig, um danach eine zeitlich genau definierte Sammelperiode für die MHPG-Bestimmung zu haben.
Um X - 2h wird die erste Urinprobe für die MHPG-Bestimmung gesammelt; die zweite zur Zeit X - 1h.
Um X - 30' wird der venöse Zugang für die Entnahme der Blutproben bzw. die Gabe des Pharmakons gelegt. Dabei wird gleichzeitig die erste Blutprobe zur Cortisolbestimmung entnommen.
Um X - 20' wird eine weitere Urinprobe gesammelt.
Ca. 2 Minuten vor Gabe des Pharmakons wird Blutprobe Nr. 2 entnommen.
Zum Zeitpunkt X - 10' beginnt die kontinuierliche Aufzeichnung der Reflexe, die bis X + 20' fortgesetzt wird.
Vor der Pharmakongabe werden als Basiswerte jeweils dreimal Puls und Blutdruck gemessen. Am Ende der Pharmakongabe, die 2 Minuten dauert, wird die Messung im Abstand von 2 Minuten fortgesetzt.
Von X + 30' bis X + 2h erfolgt das Sammeln der Urinproben halbstündlich; die letzte Probe wird zum Zeit-

punkt X + 3h gesammelt.
Weitere Blutproben werden um X + 30', eine halbe Stunde später und um X + 2h entnommen.

3. Meßmethoden und Auswertung

3.1. Cortisolbestimmung im Plasma

Diese erfolgte mittels eines Radio-Immuno-Assays (RIA). Die Blutproben wurden in heparinisierte Röhrchen gegeben und das separierte Plasma bis zur Bestimmung eingefroren.

3.2. Die Werte der Ausscheidung von MHPG und VMA werden in Prozenten ausgedrückt und beziehen sich auf den Basiswert (=100%). Dieser errechnet sich aus dem Durchschnitt der drei Urinproben, die vor der Substanzgabe gesammelt wurden.

3.3. Die Auswertung der Reflexe erfolgte durch die Längenmessung der Spikes, die vom X-Y-Schreiber aufgezeichnet worden waren. Der Durchschnitt der letzten 60 Einzelreflexe vor Substanzgabe (das entspricht einer Meßdauer von fünf Minuten) diente als Ausgangswert und wurde gleich 100% gesetzt. Nach der Substanzgabe wurden jeweils 12 Reflexe zusammengefaßt (≙ 1 Minute) und deren Mittelwert bestimmt. Die so erhaltenen Werte wurden in Prozent umgerechnet (bezogen auf den Ausgangswert).

3.4. Bei Blutdruck und Puls wurde für jedes Ergebnis nach Pharmakongabe die absolute Differenz zum Basiswert berechnet (Letzterer ergibt sich aus den Werten vor Substanzgabe).

3.5. Die psychischen Reaktionen wurden mit Hilfe des D-S-(=Depressivitätsskala) bzw. des Bf-S-Fragebogens (=Befindlichkeitsskala) ermittelt. Eine Zunahme der Punktzahl bedeutet eine Zunahme der depressiven bzw. dysphorischen Stimmung. Es wurde dann die Differenz zwischen den Werten vor bzw. nach Pharmakongabe errechnet.

3.6. Statistik

Von den Werten aller Probanden eines Meßpunktes bzw. eines Meßzeitraumes wurde der Durchschnittswert, die Standardabweichung und aus letzterer das Konfidenzintervall (mittels der Tabelle der t-Quantile für den zweiseitigen Test) für den Mittelwert errechnet.
Liegt der Basiswert (per definitionem 100%) außerhalb des 95%-Konfidenzintervalles (=95%-Vertrauensbereich = = 95%-VB), so ist die Veränderung gegenüber dem Basiswert signifikant (mit $p < 0,05$).
Liegt der Basiswert auch außerhalb des 99%- bzw. 99,9%-Vertrauensbereiches, so ist der Wert $p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$.
Bei Blutdruck, Puls und den Punkten auf dem Fragebogen muß der Wert "0" außerhalb des Vertrauensbereiches liegen, damit eine signifikante Veränderung angenommen werden kann (hierbei ist der Basiswert "0", da für die Durchschnittswerte nach Substanzgabe nur die Differenzen der gewonnenen Werte zum Basiswert als Berechnungsgrundlage genommen wurden).

III. ERGEBNISSE

1. Neuroendokrinologie (Cortisol-Plasmaspiegel)

1.1. Allgemeines

Der Cortisolspiegel wurde vor der Pharmakongabe zweimal gemessen. Dabei zeigte es sich, daß der erste Wert bis auf zwei Ausnahmen (VP 10 bei Metamphetamin und VP 8 bei Thymoxamin) höher als der zweite lag. Dies kann auf die durch die Versuchsvorbereitungen verursachte Aufregung der Probanden zurückgeführt werden. Deshalb wurde der 2. Wert als Bezugspunkt ausgewählt.

1.2. Methylamphetamin

Der maximale Anstieg liegt eine halbe Stunde nach Pharmakongabe und beträgt $\Delta c = + 9{,}1 \pm 7{,}0$ µg/dl (99,9%-VB) und ist hoch signifikant ($p < 0{,}001$).
Eine bzw. zwei Stunden nach Substanzgabe liegt der Cortisolspiegel ebenfalls signifikant über dem Ausgangswert ($X + 1h$: $p < 0{,}005$; $X + 2h$: $p < 0{,}05$).

1.3. Thymoxamin

Zwei Stunden nach Substanzgabe ist der Cortisolspiegel am stärksten abgesunken: $\Delta c = - 6{,}3 \pm 5{,}9$ µg/dl (99%-VB, $p < 0{,}01$). Die anderen Meßwerte liegen ebenfalls hoch signifikant unter dem Basiswert ($p < 0{,}005$ bzw. $p < 0{,}001$).
Weitere Meßwerte siehe Tabelle 3. Siehe auch Abb. 1.

2. MHPG im Urin

2.1. Allgemeines

Die durchschnittliche Ausscheidung, die sich aus den Werten der Urinproben Nr. 1 bis 3 ergibt, stellt den Basiswert dar.
Beim Wert der Probe Nr. 4 ist zu beachten, daß ein Teil der Meßperiode vor der Pharmakongabe liegt.

2.2. Methylamphetamin

2.2.1. Die Durchschnittswerte aller Probanden zu jeweils

einem Zeitpunkt zeigen nur geringe Unterschiede zum Ausgangswert. Es ist kein einheitlicher Trend zu erkennen.
Die größte Veränderung ist der Abfall in der Probe 8 (von X + 2h bis X + 3h); der Durchschnittswert liegt bei 95,2 ± 18,3% (95%-VB). Keine der Veränderungen ist signifikant.
2.2.2. Bei den einzelnen Probanden ergibt sich folgendes Bild: drei von ihnen zeigen einen deutlichen Anstieg (VP 2, 7 und 9). Bei den Versuchspersonen 3, 4 und 6 schwankt die MHPG-Ausscheidung um den jeweiligen Ausgangswert. Bei den restlichen vier Probanden zeigt sich ein deutlicher Trend zur verringerten Ausscheidung nach Pharmakongabe (VP 1, 5, 8 und 10).

2.3. Thymoxamin
2.3.1. Bis auf Urinprobe Nr. 6 (von X + 1h bis X + 1h30') zeigt sich ein deutlicher Trend zur vermehrten Ausscheidung von MHPG, der nicht signifikant ist. Die stärksten Anstiege sind bei Probe Nr. 4 (119,2 ± 24,2%; 95%-VB) und bei Probe Nr. 8 (120,9 ± 22,4%; 95%-VB).
2.3.2. Bei den einzelnen Probanden haben drei von ihnen einen deutlichen Anstieg (VP 1, 2 und 8), drei schwanken um den jeweiligen Ausgangswert (VP 3, 6 und 9) und drei zeigen einen Abfall (VP 4, 5 und 7).
Weitere Werte siehe Tabellen 8 und 9. Siehe auch Abb. 2.

3. Vanillinmandelsäure (VMA) im Urin

3.1. Allgemeines
Wie beim MHPG wurde auch hier der Durchschnitt aus den Proben Nr. 1 bis 3 als Ausgangswert genommen. Da es sich um dieselben Urinproben handelt, liegt auch hier ein Teil der Sammelperiode für die Probe Nr. 4 vor der Gabe des Pharmakons.

3.2. Methylamphetamin
Die durchschnittliche VMA-Ausscheidung pendelt während des Beobachtungszeitraumes um den Ausgangswert ohne

dabei eine signifikante Änderung oder einen eindeutigen Trend zu zeigen. Die stärkste Veränderung findet man bei Probe Nr. 8 mit einer Steigerung von 15,3 ± 41,8% (95%-VB).

3.3. Thymoxamin

Mit Ausnahme der Probe Nr. 6 (Abnahme um 12,3 ± 48,8%) liegt die Ausscheidung über dem Basiswert. Bis zum Zeitpunkt X + 1h ist der Anstieg signifikant ($p < 0,05$). Die größte Steigerung liegt direkt nach Substanzgabe mit einer Differenz von + 33,2 ± 23,7% (alle Angaben mit 95%-VB).
Weitere Werte siehe Tabelle 10. Siehe auch Abb. 3.

4. Neurophysiologie (Achillessehnenreflex)

4.1. Allgemeines

Die Reflexaufzeichnung wurde auch während der intravenösen Gabe des Pharmakons weitergeführt. Die dabei gewonnenen Werte wurden besonders gekennzeichnet (I und II für die 1. und 2. Minute während der Substanzgabe; siehe Tabelle 1 und 2). Die Minuten nach Beendigung der Pharmakongabe wurden mit arabischen Ziffern bezeichnet.

4.2. Methylamphetamin

4.2.1. In den ersten 5 Minuten nach Substanzgabe lag der Durchschnitt der Reflexantworten aller Probanden im 95%-Vertrauensbereich 143,4 ± 36,0%.
Für die Zeit von der 6. bis zur 10. Minute (jeweils inklusive) liegt der Durchschnittswert bei 173,7 ± 52,8%. Der Anstieg des ASR (=Achillessehnenreflex) ist somit beide Male signifikant ($p < 0,05$).
4.2.2. Betrachtet man die Durchschnittswerte aller Probanden in jeder einzelnen Minute, so ist der Anstieg von der 2. Minute an bis zum Ende der Messung signifikant ($p < 0,05$). Der Gipfel des Anstiegs liegt in der 9. Minute bei 181,6 ± 58,3% (=95%-VB).
4.2.3. Die relativ große Streuung zwischen den Probanden

beruht einerseits auf ihrer unterschiedlichen Reaktionsfähigkeit und andererseits auf dem unterschiedlich schnellen Ansteigen der Reflexe; der individuelle Gipfel des Anstiegs liegt zwischen der 3. (bei VP 1, 3 und 4) und der 11. Minute (bei VP 6).

4.3. Thymoxamin

4.3.1. In den ersten 5 Minuten fielen die Reflexe um 35,7 $\pm$ 29,3% (99,9%-VB) ab. In den darauffolgenden 5 Minuten lagen sie um 36,5 $\pm$ 29,0% (99,9%-VB) unter dem Ausgangsniveau. Der Abfall ist beide Male hoch signifikant ($p < 0,001$).

4.3.2. Bei den Durchschnittswerten der einzelnen Minuten ist der Abfall in der 1. Minute signifikant ($p < 0,05$) und von der 2. Minute ab bis zum Ende der Messung hoch signifikant ($p < 0,001$).

4.3.3. Der individuelle Gipfel des Abfalls liegt zwischen der 3. (VP 6) und der 13. Minute (VP 9).

Alle weiteren Werte siehe Tabellen 1 und 2. S.a. Abb.4.

5. Kreislaufparameter (Puls und Blutdruck)

5.1. Allgemeines

Vor der Pharmakongabe wurden die beiden Parameter je dreimal gemessen. Der Durchschnitt diente als Ausgangswert. Nach der Substanzgabe wurden Blutdruck und Puls alle zwei Minuten gemessen (insgesamt 16 Minuten lang). Der Mitteldruck wurde nach der Formel für periphere Arterien berechnet (Schmidt & Thews, 1977, S. 401):

$p(\text{Mitteldruck}) = p(\text{diast.}) + 1/3 \cdot (p(\text{syst.}) - p(\text{diast.}))$.

5.2. Methylamphetamin

5.2.1. Der Puls liegt von der 6. bis zur 16. Minute signifikant über dem Ausgangsniveau; in der 10. Minute beträgt die Veränderung + 14,3 $\pm$ 10,5 Schläge/min (95%-VB). Die größte Veränderung ist in der 16. Minute; + 15,9 $\pm$ 9,3 Schläge/min (95%-VB).

Die Signifikanz liegt zwischen $p < 0,05$ und $p < 0,01$.

5.2.2. Der Mitteldruck liegt in der 2. Minute

11,6 ± 7,8 mmHg über dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Die übrigen Werte des Meßzeitraumes liegen mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ darüber. In der 10. Minute beträgt der Anstieg 16,7 ± 16,5 mmHg und der Gipfel des Anstiegs liegt in der 6. Minute (20,4 ± 14,3 mmHg Zunahme).
5.2.3. Der durchschnittliche Anstieg des systolischen Blutdrucks aller Probanden während der ganzen Meßzeit liegt bei 27,1 mmHg und ist damit mehr als doppelt so hoch wie der Anstieg des diastolischen Blutdrucks (12,6 mmHg).

5.3. Thymoxamin
5.3.1. Der Puls liegt während der ganzen Beobachtungszeit leicht über dem Ausgangsniveau ist aber nur in der zweiten Minute signifikant höher: + 7,6 ± 5,3 S/min Zunahme (95%-VB, $p < 0,05$). In der 10. Minute beträgt der Anstieg + 4,4 ± 5,5 S/min (95%-VB).
5.3.2. Der mittlere Blutdruck liegt während der ganzen Zeit unter dem Ausgangsniveau; in der 6., 12. und 14. Minute besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). In der 16. Minute liegt die Signifikanz auf dem Niveau von 1%. In der zehnten Minute beträgt der Abfall 2,67 ± 2,76 mmHg (95%-VB). Der stärkste Abfall ist in der 6. Minute: - 6,1 ± 5,6 mmHg (95%-VB).
5.3.3. Systolischer und diastolischer Blutdruck fallen ungefähr gleich stark ab.
Weitere Werte siehe Tabellen 4 bis 7.

6. Psychische Reaktionen

6.1. Allgemeines
Zum einen wurden die subjektiven Empfindungen und Erlebnisse der Probanden (nach der Substanzgabe) erfragt und protokolliert. Des weiteren mußten die Versuchspersonen vor und nach dem Versuch jeweils zwei Fragebögen ausfüllen: es handelte sich um den Bf-S bzw. Bf-S' - Bogen (Befindlichkeitsskala) und um den D-S' - Bogen (Depressivitätsskala).

6.2. Methylamphetamin

6.2.1. Subjektive Empfindungen

Diese wurden in Gruppen zusammengefaßt und sind nachfolgend der Häufigkeit nach geordnet:

7 mal Unruhe, Erregung bzw. Belebung
5 „ Herzklopfen
5 „ Verändertes Körpergefühl bzw. Körperwahrnehmung (z.B. "riesengroßer Fuß", "aufgepumpter Körper")
4 „ verstärkte Atmung
4 „ Kribbeln und Prickeln auf der Haut
3 „ Hitzewallungen bzw. Wärmegefühl
2 „ Verstärktes Schwitzen

Nur einmal traten auf - Verstärkter Speichelfluß
- Sehen von farbigen Figuren
- Aufeinanderpressen der Kiefer

6.2.2. Bei einer Versuchsperson wurde etwa 100 Minuten nach der Substanzgabe eine dysphorische Verstimmung beobachtet (VP 2).

6.2.3. Der Bf-S- (Bf-S'-) Test zeigt eine deutliche Zunahme der dysphorischen Stimmung nach Substanzgabe (Zunahme der Punkte um 6,8 $\pm$ 5,7; 95%-VB). Auf der Depressivitätsskala wird diese Tendenz bestätigt: + 1,3 $\pm$ 1,2 Punkte Zunahme (95%-VB).

6.3. Thymoxamin

6.3.1. Hier traten folgende Empfindungen auf:

3 mal ein Gefühl der Ruhe bzw. der Müdigkeit (dies wurde nur dann protokolliert, wenn es ausdrücklich vom Probanden als stark bezeichnet wurde; auch die meisten anderen Probanden fühlten sich ruhiger und entspannter als vor dem Versuch).
3 mal verstopfte bzw. trockene Nase und/oder Mundtrockenheit.

6.3.2. Von einer Versuchsperson wurde mehrere Stunden nach dem Versuch eine euphorische Nachschwankung berichtet (VP 1).

6.3.3. Beim D-S'-Test ergab sich keine Veränderung. Die Befindlichkeitsskala zeigt eine leichte Zunahme der dysphorischen Stimmung (+ 3,4 ± 6,0 Punkte; 95%-Vertrauensbereich).
Weitere Werte siehe Tabelle 11.

IV. DISKUSSION

1. Neuroendokrinologie

1.1. Bei 17 von 19 Versuchen liegt der erste Plasmacortisolwert (30' vor Pharmakongabe) deutlich über dem zweiten Wert (direkt vor Versuchsbeginn); es ist davon auszugehen (und findet sich in der Literatur: Checkley, 1980), daß die Vorbereitungen zum Versuch als Streßfaktor auf den Probanden wirken und der Cortisolspiegel zum Zeitpunkt der ersten Messung über dem Normalwert liegt. In der Zeit zwischen dieser Messung und dem Versuchsbeginn konnte die Versuchsperson sich entspannen und der Cortisolspiegel fiel ab. Aus diesem Grunde wurde der zweite Wert als Basis für die weiteren Berechnungen genommen.

1.2. Checkley (1980) und Rees et al. (1970) beschreiben den Anstieg des Plasmacortisols nach Gabe von Methylamphetamin.
Diese Arbeit kann dies bestätigen und zeigt darüberhinaus, daß Thymoxamin nicht nur die oben angeführte Wirkung von Metamphetamin blockiert, sondern als Einzelsubstanz gegeben den Cortisolspiegel auch deutlich senkt.

1.3. Die Tatsache, daß ein Sympathomimetikum den Cortisolspiegel hebt und ein α-Blocker ihn senkt, läßt es nötig erscheinen, die Annahme, daß NA im ZNS auf die Ausschüttung von ACTH-Releasing-Hormon hemmend wirken soll (Jones et al., 1976), noch genauer zu überprüfen.

2. Stoffwechselprodukte von Noradrenalin im Urin (MHPG und VMA)

2.1. Auffallend sind die hohen interindividuellen Unterschiede zwischen den Basiswerten der MHPG-Ausscheidung im Urin: das Verhältnis zwischen niedrigstem und höchstem Ausgangswert beträgt 1 : 2,5. Auch die Basiswerte vom 1. und 2. Versuch bei derselben Ver-

suchsperson unterscheiden sich deutlich (um durchschnittlich 18,5%).
Die Werte der drei Urinproben, deren Durchschnitt den Ausgangswert darstellt, unterscheiden sich teilweise relativ stark voneinander. Ein eindeutiger Trend ist allerdings nicht festzustellen, so wie man es durch den situationsbedingten Streß erwarten könnte (vergleiche Rubin et al., 1970).
Auch Gaertner et al. (Drug Research, 1982, S. 893-894) haben in einer Langzeitstudie (über ein Jahr hinweg) festgestellt, daß bei ein und derselben Person stärkere Schwankungen, die längere Zeit anhalten können, möglich sind.

2.2. Reaktion auf Methylamphetamin
Das Verhalten der beiden Metaboliten des Noradrenalins zeigt keine Einheitlichkeit: bei MHPG und VMA ist nach Gabe des Pharmakons keine eindeutige Veränderung zu erkennen.
Dies kann darauf beruhen, daß nach präsynaptischer Freisetzung von NA auch eine erhöhte Rückaufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt stattfindet, so daß der Anteil von NA, der nach Metabolisierung renal ausgeschieden werden kann, sich nur geringfügig oder überhaupt nicht verändert.
Die neuronale bzw. extraneuronale Rückaufnahme ist der wichtigste Faktor zur Inaktivierung des Transmitters Noradrenalin (Handbook Of Physiology, 1977, S. 548f). Dies zeigen unter anderem Untersuchungen an der Nickhaut der Katze, die ergaben, daß über 95% des durch das Aktionspotential freigesetzten Noradrenalins wieder aufgenommen werden (Schmidt & Thews, 1977, S. 51).

2.3. Reaktion auf Thymoxamin
Der Anstieg der Metaboliten von NA ist deutlich, bei MHPG allerdings nicht signifikant, da bei drei Probanden die renale Ausscheidung absinkt.
Man findet allerdings einen signifikanten Unterschied,

(auf dem 5%-Niveau), wenn man die Veränderung der MHPG-Ausscheidung nach Gabe von Metamphetamin bzw. Thymoxamin an Hand der Werte vom Zeitpunkt X + 30' mittels Varianzanalyse vergleicht.
Bei drei Versuchspersonen (VP 1, 2 und 8) zeigt sich die MHPG-Erhöhung deutlicher als bei den anderen Probanden; ihre Basisausscheidung liegt im Durchschnitt 64,0 µg/h unter der der anderen Probanden (durchschnittliche Ausscheidung bei VP 1, 2 und 8: 67,8 µg/h; Durchschnitt bei den anderen Versuchspersonen: 131,8 µg/h).
Zwei Faktoren könnten dabei eine Rolle spielen, daß nach α-Blockade vermehrt Noradrenalin metabolisiert und ausgeschieden werden kann:

a) ein erhöhter Transmitterumsatz, wie wir ihn bei Blockierung dopaminerger Synapsen finden (Carlsson & Lindqvist, 1963);
b) Eine Blockierung der extraneuronalen Aufnahme, wie sie bei dem α-Blocker Phenoxybenzamin beobachtet wird (Handbook Of Physiology, 1977, S. 548).

3. Neurophysiologie (Achillessehnenreflex)

3.1. Das Ausmaß der Reflexänderung nach Pharmakongabe variiert zwischen den einzelnen Versuchspersonen erheblich. Daß diese Unterschiede in der Reaktionsbereitschaft nicht nur zufällig sind, zeigt ein Vergleich der individuellen Reaktionen jeder Versuchsperson nach α-Blocker bzw. Sympathomimetikum: das Ausmaß der Veränderung ist nach den beiden Pharmaka bei der jeweiligen Versuchsperson sehr ähnlich (siehe VP 3 und 6 in Tabelle 1 und 2). Die Reaktionsbereitschaft scheint also typisch für einen Menschen zu sein, wenn sie auch durch vielerlei Faktoren beeinflußt werden kann (z.B. durch Verspannung bzw. Entspannung).
Die Probanden unterscheiden sich ebenfalls in ihrer Grundreflexstärke vor dem Versuch; auch dies muß als ein individuelles Merkmal angesehen werden.

3.2. Eine deutliche Veränderung des Reflexes erfolgt bei allen Probanden ziemlich schnell, und zwar in der ersten bis spätestens dritten Minute nach Substanzgabe. Auch ist das Maximum bei 16 von 18 Versuchen schon innerhalb der ersten zehn Minuten erreicht. Zwar nähern sich gegen Ende der Reflexaufzeichnung die Werte dem Ausgangsniveau, bleiben aber immer noch bei der Mehrzahl der Probanden signifikant darüber bzw. darunter (Ausnahmen sind VP 1 und 9).
Dies zeigt die prompte Reaktionsbereitschaft des noradrenergen Systems auf die Pharmaka, die Veränderung des Plasmacortisols weist aber darauf hin, daß eine signifikante Reaktion kaum mehr als zwei Stunden anhält.

3.3. Alle Probanden zeigen eine eindeutige Reaktion, d.h. bei keinem wurde eine entgegen der allgemeinen Tendenz gerichtete Veränderung beobachtet (also z.B. bei Thymoxamin ein Reflexanstieg).

3.4. Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß nach Thymoxamin bzw. Methylamphetamin eine deutliche und prompte Veränderung der Reflexantwort einsetzt und die Ergebnisse von Phillips et al. (1973) wurden bestätigt. Allerdings wurden bei den hier aufgeführten Versuchen - vor allem nach Metamphetamin - stärkere interindividuelle Unterschiede verzeichnet.

4. Peripheres System (Puls und Blutdruck)

4.1. Die signifikante Steigerung des Mitteldrucks nach Gabe von Metamphetamin ist vor allem durch die Zunahme des systolischen Wertes bedingt, der etwa die doppelte Steigerung im Vergleich zum diastolischen Druck aufweist. Dies bestätigt die Ansicht, daß Metamphetamin in der Peripherie vor allem am Herzen angreift und so bei kleinen bis mittleren Dosen das Herzminutenvolumen steigert (Aviado, 1959 und 1970; Eckstein and Abboud, 1962).

4.2. Eine von den o.g. Autoren beschriebene, wahrscheinlich reflektorisch bedingte, Abnahme der Pulsfrequenz konnte nur bei zwei Probanden (und nur in leichter Form) beobachtet werden.

4.3. Nach der Gabe von Thymoxamin fällt der Druckabfall geringer aus als der Anstieg nach Methylamphetamin; außerdem bestehen geringere Unterschiede im Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck als nach der Gabe von Metamphetamin. Diese geringe Wirkung in der Peripherie im Vergleich zur deutlichen Senkung der Reflexe durch Thymoxamin ist erstaunlich und wird durch die Untersuchungen von C.d.Bois White & A.Richens (1977) bzw. Phillips et al. (1973) bestätigt. Es ist denkbar, daß das Fehlen eines Angriffsortes am Herzen für Thymoxamin (es hat außer der α_1- keine β-Wirkung) dafür eine Rolle spielt.

4.4. In bezug auf Metamphetamin konnten somit die Ergebnisse von Phillips et al. (1973) bestätigt werden, allerdings mit dem Unterschied, daß außer einer leichten Pulsverminderung bei zwei Probanden keine Bradykardien auftraten.

5. Psychische Reaktionen

5.1. Vor dem Versuchsbeginn lagen die Werte auf der Depressivitäts- bzw. Befindlichkeitsskala bei allen Probanden im Normbereich.

5.2. Direkt nach Gabe von Metamphetamin fallen vor allem die Erregung bzw. Euphorie bei den Probanden und ihre veränderte Körperwahrnehmung auf (vgl. Checkley, 1978). Interessant ist die Diskrepanz zwischen der deutlichen psychischen Reaktion und der geringen Veränderung der Ausscheidung von MHPG und VMA, denn gerade der belebende Effekt von Metamphetamin wird der Freisetzung von NA im ZNS zugeschrieben (Goodman & Gilman, 1980, S. 161f). Diese psychische Wirkung war nur von relativ kurzer Dauer und nach 1,5 Stunden schon abgeklungen; der

Bf-S-Test, der 90 Minuten nach Pharmakongabe durchgeführt wurde, zeigte sogar eine Tendenz zur dysphorischen Stimmung im Vergleich zum Testergebnis vor dem Versuch (die Punktzahl nahm bei 8 von 10 Probanden zu). Dazu ergänzend berichtete eine Versuchsperson die Beobachtung, daß sich bei ihr nach der Phase der Erregung eine Phase mit gedrückter Stimmung angeschlossen habe.

5.3. Nach Thymoxamin traten abgesehen von leichter Müdigkeit keine weiteren psychischen Begleitreaktionen auf. Dies steht im Gegensatz zur deutlichen Veränderung der Reflexe und des Plasmacortisolspiegels.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Neuroendokrinologie (Plasmacortisol)

Die Resultate von Rees et al. (1970) wurden bestätigt und konnten in bezug auf Thymoxamin noch ergänzt werden:

- der Cortisolspiegel sinkt nach intravenöser Gabe von Thymoxamin signifikant ab und
- steigt signifikant nach intravenöser Gabe von Methylamphetamin.

2. Biochemische Parameter (VMA und MHPG im Urin)

- Nach Thymoxamin zeigt sich eine vermehrte renale Ausscheidung von MHPG und VMA.
- Dagegen gibt es keine eindeutigen Veränderungen nach Methylamphetamin.

3. Neurophysiologie (Reflexe)

Die Ergebnisse von Phillips et al. (1973) konnten bestätigt werden:

- Abnahme des Achillessehnenreflexes nach Thymoxamin und
- Zunahme nach Metamphetamin (beide Male signifikant).

4. Peripherie (Blutdruck und Puls)

Auch hier wurden die Ergebnisse von Phillips et al.

(1973) bestätigt:

- Anstieg von Blutdruck und Puls nach Metamphetamin.
- Abfall des Blutdrucks und nur geringe Veränderung des Pulses (leichter Anstieg) nach Thymoxamin.

5. Psychische Reaktionen

- Bei Metamphetamin nach kurzer euphorischer Phase eher dysphorische Stimmung.
- Durch Thymoxamin keine nennenswerte Veränderung der Stimmung.

Das Verhalten der Metabolite (MHPG und VMA) des Neurotransmitters Noradrenalin läßt vermuten, daß nach vermehrter Freisetzung von Noradrenalin durch Metamphetamin die neuronale sowie die extraneuronale Rückaufnahme des Transmitters ausreichend anpassungsfähig ist, um einen Anstieg der Metabolite zu verhindern.

Der Anstieg der Metabolite nach Blockierung postsynaptischer alpha-Rezeptoren kann durch folgende Mechanismen erklärt werden: durch Blockierung postsynaptischer noradrenerger Rezeptoren kommt es zu einer erhöhten NA-Konzentration im synaptischen Spalt. Vermutlich reicht die Kapazität der NA-Rückaufnahme nicht aus, und dies führt zum vermehrten Abbau des Noradrenalins.
Methodik und Ergebnisse dieser Arbeit sollen als Modell für weitere Untersuchungen an depressiven Patienten mit Veränderungen im zentralen noradrenergen Stoffwechsel dienen.

VP	I	II	Minuten nach Pharmakongabe 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	117,3	86,2	101,2	112,4	122,1	111,9	119,7	118,4	121,2	111,2	97,2	98,7
2	99,7	102,2	95,0	113,6	119,6	129,0	120,4	118,8	120,1	132,2	141,8	140,4
3	104,2	103,2	105,9	104,9	107,5	105,3	105,9	104,8	104,8	105,7	106,6	103,0
4	94,5	93,0	84,3	127,6	145,2	123,9	126,3	123,4	135,7	124,7	128,3	126,7
5	84,6	105,3	117,2	138,6	143,1	181,0	199,6	227,3	257,7	249,5	260,9	241,5
6	90,6	83,4	149,2	337,4	324,0	302,0	319,4	311,4	315,4	346,3	354,7	357,8
7	167,8	139,1	118,3	187,2	179,4	171,1	193,2	210,6	258,3	265,2	289,3	283,4
8	99,8	115,4	108,8	112,3	114,6	110,9	113,7	113,4	120,0	116,8	124,6	116,2
9	96,6	98,2	99,3	111,3	113,1	110,8	116,6	120,4	124,9	126,2	131,2	128,4
$\bar{x}$	106,1	102,9	108,8	149,5	152,1	149,6	157,2	160,9	173,1	175,3	181,6	177,3
s	24,9	16,8	18,5	74,9	68,3	63,4	70,1	72,1	80,1	88,1	94,1	93,4
Grenzen 95%-VB	15,4	10,4	11,5	46,4	42,3	39,3	43,5	44,7	49,7	54,6	58,3	57,9

Tabelle 1: Reflexe (in %) nach Metamphetamin
Spalten I und II: Meßwerte während der Pharmakongabe

VP	I	II	Minuten nach Pharmakongabe 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	99,3	101,3	92,8	79,4	83,3	68,8	71,7	68,9	71,1	77,1	66,9	92,0
2	102,7	101,5	101,2	77,9	72,3	64,2	63,4	68,3	62,2	64,2	64,1	62,5
3	98,2	96,3	94,5	92,0	90,7	89,1	89,1	89,6	89,9	91,5	90,3	91,9
4	95,5	92,2	63,7	58,8	56,7	53,2	53,0	71,0	62,9	76,4	74,1	69,6
5	107,8	105,2	79,7	57,3	52,5	39,4	35,9	48,3	40,8	33,6	74,6	53,1
6	81,9	65,1	40,5	37,6	30,6	31,9	30,6	35,3	33,5	46,2	35,7	35,9
7	81,2	83,5	51,4	47,2	52,3	49,3	47,5	41,8	50,6	46,0	50,2	51,9
8	102,6	99,1	88,8	80,8	62,9	57,8	53,0	62,7	78,0	83,9	87,8	88,9
9	96,6	111,5	94,5	79,7	56,6	57,9	64,7	54,4	51,6	58,9	58,8	50,2
$\bar{x}$	96,2	95,1	78,6	67,9	62,0	56,8	56,6	60,0	60,1	64,2	66,9	66,2
s	9,2	13,7	21,6	18,2	18,1	16,7	18,1	16,8	18,0	19,6	17,4	20,7
Grenzen 95%-VB	5,7	8,5	13,4	11,3	11,2	10,4	11,2	10,4	11,2	12,2	10,8	12,8

Tabelle 2: Reflexe (in %) nach Thymoxamin
Spalten I und II: Meßwerte während der Pharmakongabe

Meß-zeitpunkt	Metamphetamin			Thymoxamin		
	Konzentrationsänderung (Δc) in µg/dl	s	Grenzen 95%-VB	Δ c	s	Grenzen 95%-VB
X - 30'	+ 3,3	2,4	1,4	+ 4,0	3,3	2,0
X	0			0		
X + 30'	+ 9,1	4,6	2,7	- 3,2	1,7	1,1
X + 1h	+ 5,6	4,5	2,6	- 5,6	3,7	2,3
X + 2h	+ 3,5	5,8	3,4	- 6,3	5,3	3,3

Tabelle 3: Konzentrationsänderung (in µg/dl) des Plasmacortisols

Nachweisgrenzen: 1,1 g/dl

VP	Basis-wert	Minuten nach Pharmakongabe 2	4	6	8	10	12	14	16
1	57	70	70	85	90	80	80	90	85
2	67	65	70	70	80	95	85	85	80
3	93	80	90	90	95	95	90	100	95
4	67	70	65	75	80	75	80	80	75
5	63	60	75	-	60	60	60	70	65
6	50	64	60	60	65	70	80	70	70
7	60	60	60	60	70	75	85	80	85
8	82	80	85	85	85	80	80	75	80
9	62	65	65	80	100	120	115	110	115
10	65	64	60	60	70	70	70	75	75
$\bar{x}$		+1,2	+3,4	+5,8	+10,9	+14,3	+14,8	+15,8	+15,9
s		7,9	6,3	8,4	9,6	18,1	17,7	14,3	16,1
Grenzen 95%-VB		4,6	3,7	5,2	5,6	10,5	10,3	8,3	9,3

Tabelle 4: Puls (Schläge/min) nach Metamphetamin
(VP 5: Meßgerät einmal ausgefallen)
$\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen zum Basiswert

VP	Basis-wert	Minuten nach Pharmakongabe 2	4	6	8	10	12	14	16
1	80	88	95	97	92	93	92	95	92
2	70	63	97	100	100	100	97	87	87
3	100	107	105	105	105	102	102	103	100
4	92	117	115	113	115	105	107	105	105
5	82	77	-	-	-	-	-	100	105
6	87	122	115	112	113	112	110	112	110
7	81	85	103	108	103	98	98	95	93
8	94	103	107	103	103	98	102	95	100
9	86	103	110	110	110	113	113	108	110
10	84	107	110	110	112	103	105	113	115
$\bar{x}$		+11,6	+20,3	+20,4	+19,9	+16,7	+16,9	+15,7	+16,1
s		13,4	7,7	8,5	8,9	9,8	8,6	8,8	9,3
Grenzen 95%-VB		7,8	4,8	5,3	5,5	6,1	5,3	5,1	5,4

Tabelle 5: Mittlerer Blutdruck (in mmHg) nach Metamphetamin
(VP 5: Meßgerät teilweise ausgefallen)
$\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen zum Basiswert

VP	Basis-wert	Minuten nach Pharmakongabe 2	4	6	8	10	12	14	16
1	88	105	105	105	95	100	100	95	90
2	80	84	84	84	84	80	84	84	84
3	100	108	100	104	104	108	96	88	104
4	78	90	75	80	80	80	80	80	80
5	62	70	80	80	75	80	75	70	75
6	68	64	60	60	60	60	60	64	64
7	62	60	55	55	55	55	60	60	60
8	78	100	-	-	-	80	-	90	-
9	67	70	70	70	70	70	70	70	70
$\bar{x}$		+7,6	+3,0	+4,1	+2,3	+4,4	+2,5	+2,0	+2,8
s		8,5	9,9	9,5	6,9	8,8	7,3	7,2	5,0
Grenzen 95%-VB		5,3	6,6	6,4	4,6	5,5	4,9	4,5	3,4

Tabelle 6: Puls (Schläge/min) nach Thymoxamin
(VP 8: Meßgerät teilweise ausgefallen)
$\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen zum Basiswert

VP	Basis-wert	Minuten nach Pharmakongabe 2	4	6	8	10	12	14	16
1	85	80	92	87	90	83	80	88	85
2	74	75	77	77	77	73	75	75	75
3	94	97	93	95	93	97	90	90	93
4	101	95	98	92	92	93	92	95	95
5	86	90	80	80	87	88	83	83	80
6	98	88	90	80	88	88	93	93	93
7	80	67	72	78	80	78	80	77	73
8	100	107	80	77	83	100	103	97	97
9	91	87	93	88	87	85	87	87	87
$\bar{x}$		-2,6	-3,8	-6,1	-2,4	-2,7	-2,9	-2,7	-3,4
s		6,7	8,0	9,1	5,3	4,4	3,7	2,9	2,9
Grenzen 95%-VB		4,2	5,0	5,6	3,3	2,8	2,3	1,7	1,8

Tabelle 7: Mittlerer Blutdruck (in mmHg) nach Thymoxamin
$\bar{x}$ = Mittelwert der Differenzen zum Basiswert

VP	Basis-wert	Urinprobe Nr. 4	5	6	7	8	9
1	86,3	104,6	76,9	104,3	94,4	76,6	
2	88,7	112,6	127,2	112,2	119,8	93,4	
3	107,4	82,1	113,3	116,0	92,0	117,5	
4	107,5	84,2	98,8	102,5	84,0	137,1	
5	116,3	92,8	79,1	64,3	90,6	70,2	148,3
6	150,2	96,6	117,8	85,2	112,0	99,2	
7	86,8	141,8	129,6	141,0	133,7	119,8	
8	81,8	94,1	83,8	80,8	72,6	44,0	
9	92,3	95,9	112,7	106,8	128,0	126,4	
10	61,0	84,1	97,2	95,4	94,4	90,5	
$\bar{x}$		98,9	103,6	100,9	102,2	97,5	
s		17,8	19,4	21,2	20,1	28,7	
Grenzen 95%-VB		10,3	11,2	12,3	11,6	16,6	

Tabelle 8: MHPG-Ausscheidung (in % bezogen auf den Basiswert) nach Metamphetamin
Basiswert in µg/h
Nachweisgrenzen: 0,2 g/ml

VP	Basis-wert	Urinprobe Nr. 4	5	6	7	8
1	67,1	189,6	166,9	143,1	205,8	153,6
2	69,1	130,3	149,9	55,1	134,7	184,0
3	113,9	109,6	92,2	85,9	107,3	100,9
4	101,5	79,0	93,6	68,2	70,2	93,6
5	157,7	105,1	85,3	94,5	85,8	82,2
6	166,5	108,3	99,8	65,8	105,0	88,0
7	129,8	86,1	63,6	71,3	65,8	125,7
8	67,3	165,6	183,3	158,2	154,0	139,0
9	121,6	92,5	100,0	77,5	104,0	-
$\bar{x}$		118,5	115,0	91,1	114,7	120,9
s		37,2	41,1	35,9	44,3	36,1
Grenzen 95%-VB		23,1	25,5	22,3	27,5	22,4

Tabelle 9: MHPG-Ausscheidung (in % bezogen auf den Basiswert) nach Thymoxamin
Basiswert in µg/h
Nachweisgrenzen: 0,2 g/ml

VP	Metamphetamin						Thymoxamin					
	Basis-wert	Urinprobe Nr. 4	5	6	7	8	Basis-wert	Urinprobe Nr. 4	5	6	7	8
1	282,2	78,6	72,1	85,0	79,5	-	181,7	175,0	114,5	166,6	148,6	52,3
2	279,2	99,3	51,6	47,3	132,5	210,1	231,2	151,5	146,0	47,6	107,4	62,6
3	240,8	98,2	109,3	80,5	81,0	93,0	264,2	107,4	119,2	97,2	118,4	272,6
4	207,7	80,0	80,9	132,1	98,2	174,9	250,4	110,4	98,6	62,2	86,1	105,3
5	256,0	94,5	62,5	64,5	73,0	46,5	363,0	87,2	74,1	26,0	51,1	69,0
6	400,1	89,8	91,0	68,6	102,4	55,8	161,3	192,8	115,2	132,2	172,0	143,4
7	124,5	183,1	180,7	163,9	186,6	212,4	145,1	162,2	142,1	141,7	96,0	-
8	214,6	87,0	78,3	90,3	62,9	44,7	267,5	122,0	164,5	55,0	89,0	86,4
9	265,2	103,2	101,8	63,8	103,9	90,7	283,0	90,7	90,5	61,2	96,1	-
10	230,7	87,3	133,8	126,1	97,1	109,2	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$		100,1	96,2	92,2	101,7	115,3		133,2	118,3	87,7	107,2	113,1
s		30,3	38,1	36,8	35,7	67,4		38,3	28,7	48,8	35,7	76,7
Grenzen 95%-VB		17,6	22,1	21,3	20,7	41,8		23,7	17,8	30,3	22,1	56,3

Tabelle 10: VMA-Ausscheidung (in % vom Basiswert)
Basiswert in µg/h, Nachweisgrenzen: 0,4 g/ml

VP	Metamphetamin				Thymoxamin			
	Bf-S/Bf-S'		D-S'		Bf-S/Bf-S'		D-S'	
	vor Substanzgabe	nach Substanzgabe	vor Substanzgabe	nach Substanzgabe	vor Substanzgabe	nach Substanzgabe	vor Substanzgabe	nach Substanzgabe
1	12	25	4	7	10	37	6	10
2	14	35	8	13	21	27	9	7
3	14	20	5	7	17	15	1	2
4	11	14	1	2	28	16	7	6
5	8	11	6	9	14	31	6	7
6	4	16	7	8	6	12	5	6
7	21	12	1	2	11	21	5	6
8	15	12	5	5	5	10	4	5
9	4	5	4	2	6	5	5	4
10	22	43	8	7	-	-	-	-
Punkt-diff.	+ 6,8		+ 1,3		+ 3,4		± 0	
s	9,9		2,1		9,6		2,3	
Grenzen 95%-VB	5,7		1,2		6,0		1,4	

Tabelle 11: Befindlichkeits- (Bf-S/Bf-S') bzw. Depressivitätsskala (D-S') (Gesamtpunktzahl der Fragebögen)

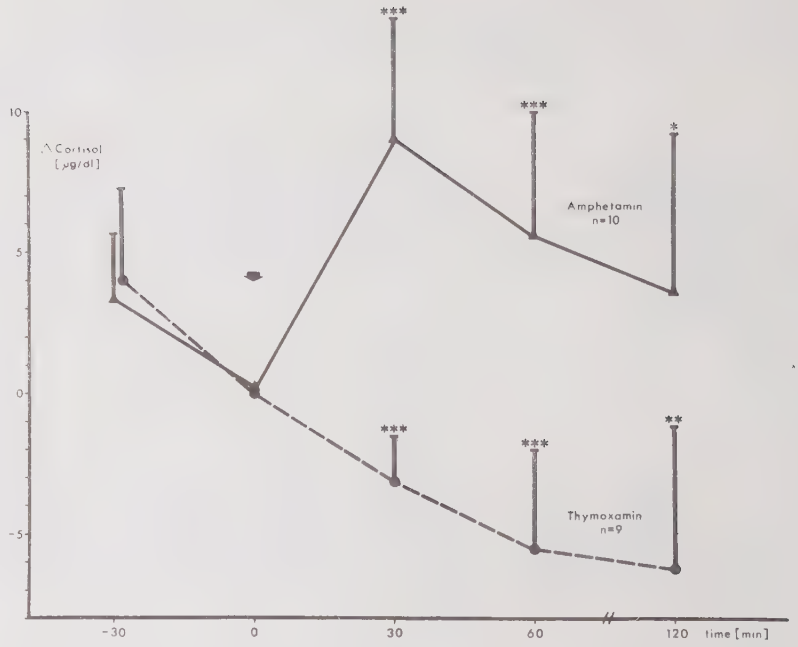


Abb. 1: Plasmacortisol; durchschnittliche Abweichung vom Basiswert mit Standardabweichung, (Basiswert = 2. Wert zum Zeitpunkt "0").

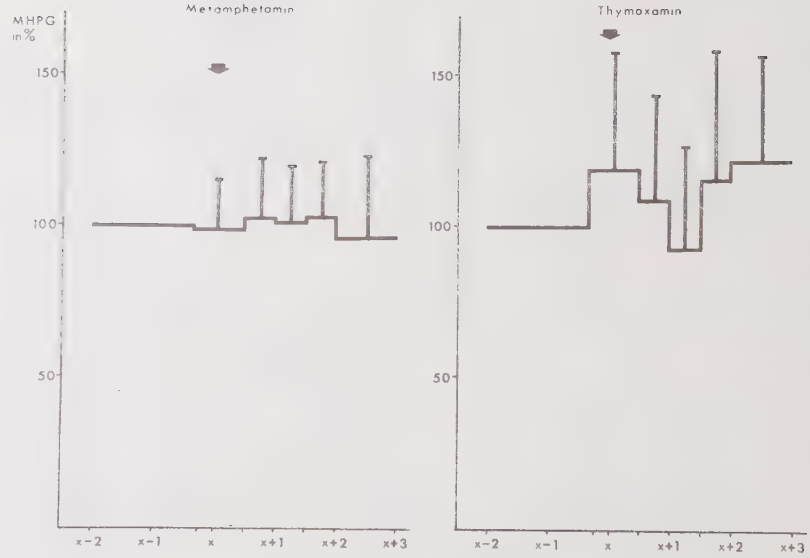


Abb. 2: Durchschnittliche renale Ausscheidung von MHPG mit Standardabweichung, (Metamphetamin: n = 10; Thymoxamin: n = 9).

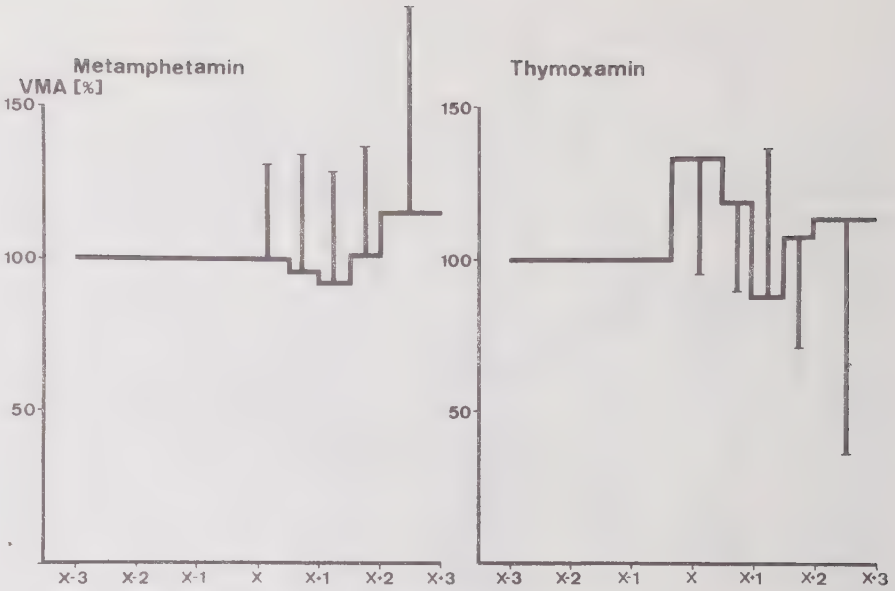


Abb. 3: Durchschnittliche renale Ausscheidung von VMA mit Standardabweichung, (Metamphetamin: n = 10; Thymoxamin: n = 9).

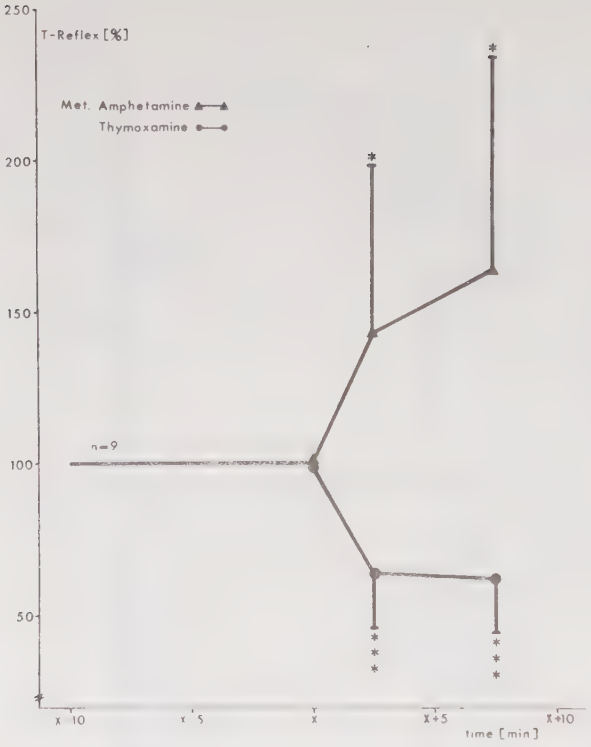


Abb. 4: Achillessehnenreflex; Durchschnittswert aller Probanden in der Zeit von der 1. bis 5. bzw. der 6. bis 10. Minute nach Pharmakongabe mit Standardabweichung, (Werte in % bezogen auf den Basiswert).

VII. LITERATURVERZEICHNIS

ADRENERGIC ACTIVATORS AND INHIBITORS, Part I:
L. Szekeres (editor), Berlin - Heidelberg - New York, Springer Verlag, (1980)

ANGRIST, B.; SHOPSIN, B. & GERSHON, S.: Metabolites of monoamines in urine and cerebrospinal fluid, after large dose amphetamine administration.
Psychopharmacologia (Berl.), 26, 1-9, (1972).

AVIADO, D.M., Jr.: Sympathomimetic drugs.
Charles C. Thomas, Pub., Springfield, Ill., (1970).

AXELROD, J. & SAAVEDRA, J.M.: Octopamine.
Nature, 265, 501-504, (1977).

BERGMANS, J. & GRILLNER, S.: Changes in dynamic sensitivity of primary endings of muscle spindle afferents induced by dopa.
Acta physiol. scand., 74, 629-636, (1968).

BESSER, G.M.; BUTLER, P.W.P.; LANDON, J. & REES, L.: Influence of amphetamines on plasma corticosteroid and growth hormone levels in man.
Brit. Med. J., 4, 528, (1969).

BIRMINGHAM, A.T. & SZOLCSANYI, J.: Competitive blockade of adrenergic α-receptors and histamine receptors by thymoxamine.
J. Pharm. Pharmacol., 17, 449-458, (1965).

BIRMINGHAM, A.T.; AKUBUE, P.J. & SZOLCSANYI, J.: A quantitative analysis of the antagonism of intravenous noradrenaline by thymoxamine or phentolamine on the blood pressure of a conscious cat.
J. Pharm. Pharmac., 19, 137-145, (1967).

BLOMBERY, P.; KOPIN, I.J.; GORDON, E.K. & EBERT, M.H.: Metabolism and turnover of MHPG in the monkey. In: Usdin, Kopin, Barchas; Catecholamines. Basic and clinical frontiers, S. 1875-1877, Pergamon Press, New York, (1979).

CARLSSON, A.: The occurence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. Pharmacol. Rev., 11, 490-493, (1959).

CARLSSON, A. & LINDQVIST, M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxy-tyramine and normetanephrine in mouse brain. Acta Pharmacol. (Kbh.), 20, 140-144, (1963).

CEDARBAUM, J.M. & AGHAJANIAN, G.K.: Activation of locus caeruleus neurons by peripheral stimuli. Modulation by a collateral inhibitory mechanism. Life Sci., 23, 1383-1392, (1978).

CHECKLEY, S.A.: A neuroendocrine study of adrenoceptor function in endogenous depression. Acta Psychiatrica Scand., suppl. 280, vol. 61, 211-217, (1980).

COPPEN, A. & WOOD, K.M.: Peripheral serotonergic and adrenergic responses in depression. Acta Psychiatrica Scand., suppl. 280, vol. 61, 21-28, (1980).

CRAWLEY, J.N.; HATTOX, S.E.; MAAS, J.W. & ROTH, R.H.: MHPG in plasma after stimulation of the nucleus caeruleus. Brain Res., 141, 380-386, (1978).

CRAWLEY, J.N.; MAAS, J.W. & ROTH, R.H.: Evidence against specificity of electrical stimulation of the nucleus locus caeruleus in activating the sympathetic nervous system in the rat. Brain Res., 183, 301-311, (1980).

DAHLSTRÖM, A. & FUXE, K.: Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neurone systems. Acta Physiol. Scand., 64, suppl. 247, 5-36, (1965).

DE BOIS WHITE, C. & RICHENS, A.: Alpha-adrenoceptor blocking agents in the treatment of spasticity. In: F.C.Rose (ed), Motor Neurone Disease; Pitman, Kent (GB), S. 125-140, (1977).

DEKIRMENJIAN, H. & MAAS, J.W.: An improved procedure of MHPG determination by gas-liquid-chromatography. Analyt. Biochem., 35, 113-122, (1970).

DIAMANTOPOULOS, E. & GASSEL, M.M.: Electrically induced monosynaptic reflexes in man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 28, 496-502, (1965).

DREW, G.M.: Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and post-synaptically located alpha-adrenoceptors. Eur. J. Pharmacol., 36, 313-320, (1976).

ECKSTEIN, J.W. & ABBOUD, F.M.: Circulatory effects of sympathomimetic amines. Am. Heart J., 63, 119-135, (1962).

ELLAWAY, P.H. & PASCOE, J.E.: Noradrenaline as a transmitter in the spinal cord. J. Physiol., Lond., 197, 8-10, (1968).

GAERTNER, H.J.; WIATR, G. & KUSS, H.J.: 4-Methoxy-3-hydroxyphenylglycol as an internal standard for the determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in urine.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 18, 579-583, (1980).

GAERTNER, H.J.: Untersuchung des Stoffwechsels biogener Amine bei depressiven Erkrankungen.
In: H.Häfner et al., Aktuelle Psychiatrie 4, Stuttgart - New York, Fischer Verlag, (1981)

GAERTNER, H.J.; ENGELMANN, W.; MARTIN, W.; MAHAL, A. & PFLUG, B.: Untersuchungen zur Ausscheidungsperiodik von Vanillinmandelsäure und 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol.
Arzneimittelforschung/drug research, 32 (II), Nr. 8, 893-894, (1982).

GOODMAN & GILMAN: The pharmacological basis of therapeutics.
A.Goodman Gilman, L.S.Goodman, A.Gilman (eds), Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 6. Auflage, (1980).

HANDBOOK OF PHYSIOLOGY: Section 1: The Nervous System; Vol.I: Cellular Biology Of Neurons, Part 1.
E.R.Kaudel (volume editor), American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 548-549, (1977).

HARRIS, T.H.: Depression Induced by Rauwolfia Compounds.
Amer. J. Psychiat., 113, 950, (1957).

HEIMANN, H.: Kapitel "Psychopathologie" in:
Psychiatrie der Gegenwart, Bd. 1,
Springer, Heidelberg, (1979).

JONES, M.T.; HILLHOUSE, E. & BURDEN, J.: Secretion of corticotropin-releasing-hormone in vitro. In: L.Martini and W.F.Ganong (eds); Frontiers in neuroendocrinology, Vol. 4, 195-226, Raven Press, New York, (1976).

KOPIN, I.J.: Measuring turnover of neurotransmitters in human brain. In: Lipton, Di Mascio, Killam; Psychopharmacology. A generation of progress; S. 933-963, Raven Press, New York, (1978).

MAAS, J.W. & LANDIS, D.H.: In vivo studies of metabolism of norepinephrine in the central nervous system. J. Pharmacol. Exp., Ther. 163, 147-162, (1968).

MAAS, J.W.; HATTOX, S.E.; GREENE, N.M. & LANDIS, D.H.: 3-Methoxy-4-hydroxyphenethyleneglycol production by human brain in vivo. Science, 205, 1025-1027, (1979).

MATTHEWS, W.B.: The clinical implications of the H-reflex and of other electrically induced reflexes. Modern Trends In Neurology, 5, 241-253, Williams, Denis (ed), London: Butterworth; (1970).

MAXWELL, D.R. & SUMPTER, E.A.: Noradrenergic receptors and the control of fusimotor activity. J. Physiol., Lond., 222, 173-175, (1972).

PHILLIPS, S.J.; RICHENS, A. & SHAND, D.G.: Adrenergic control of tendon jerk reflexes in man. Br. J. Pharmac., 47, 595-605, (1973).

REES, L.; BUTLER, P.W.P.; GOSLING, C. & BESSER, G.M.: Adrenergic blockade and the corticosteroid and growth hormone responses to methylamphetamine. Nature, 228, 565-566, (1970).

RUBIN, R.T.; MILLER, R.G.; CLARK, B.R.; POLAND, R.E. & ARTHUR, F.J.: The stress of aircraft carrier landings. II. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol excretion in naval aviators: Psychosom. Med., 32, 589-597, (1970).

SCHANBERG, S.M.; SCHILDKRAUT, J.J.; BREESE, G.R. & KOPIN, I.J.: Metabolism of normetanephrine-H^3 in rat brain. Identification of conjugated MHPG as the major metabolite. Biochem. Pharmacol., 17, 247-254, (1968).

SCHILDKRAUT, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of surporting evidence. Amer. J. Psychiat., 122, 509-522, (1965).

SCHILDKRAUT, J.J.: Current status of the catecholamine hypothesis of affective dissorders. In: M.A.Lipton, A.Di Mascio, K.F.Killam (eds): Psychopharmacology: A generation of progress; Raven Press, New York, (1978).

SCHMIDT & THEWS: Physiologie des Menschen. R.F.Schmidt, G.Thews (Herausgeber), Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 19. Auflage, S. 401, (1977).

SHUTE, C.C.D. & LEWIS, P.R.: Cholinergic and monoaminergic pathways in the hypothalamus. Brit. Med. Bull., 22, 221, (1966).

STEG, G.: Alpha-rigidity in reserpinized rats. Experienta, 20, 79-80, (1964).

Lebenslauf

Ich, Tilo Dahlmann, wurde am 27. Juli 1956 als einziges Kind des Chemie-Ingenieurs Helmut Dahlmann und seiner Ehefrau Ursula Dahlmann, geborene Laux, in Stuttgart geboren.

Im Frühjahr 1963 wurde ich eingeschult und ab Sommer 1967 besuchte ich das Johannes Kepler Gymnasium in Leonberg (Württemberg), wo ich die Ausbildung im Frühjahr 1976 mit der Allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Von Juli 1976 bis März 1977 leistete ich bei zwei verschiedenen Einheiten der Bundeswehr neun Monate meines Grundwehrdienstes ab.

Im März 1977 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Im Herbst 1982 wechselte ich an die Freie Universität Berlin, wo ich mein Praktisches Jahr absolvierte und am 6. Dezember 1983 mein Medizinisches Staatsexamen bestand.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 9. Dezember 1983 vom Senator für Gesundheit, Soziales und Familie in Berlin (West).